

**Bestimmung
der Pregnandiolausscheidung
im Pubertätsalter bei Knaben
mit einer Gynäkomastie**

Rüdiger Mohr

1967

AUS DEM DR. v. HAUNER'SCHEN KINDERSPITAL DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. A. Wiskott

BESTIMMUNG DER PREGNANDIOLAUSSCHEIDUNG IM
PUBERTÄTSALTER BEI KNABEN MIT EINER GYNÄKOMASTIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Rüdiger Mohr

aus

Hamburg

München

1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Dozent Dr. D. Knorr
Mitberichterstatter:	Professor Dr. A. Wiskott
Dekan:	Professor Dr. M. Kiese
Tag der mündlichen Prüfung:	7. November 1967



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Definition der Pubertätsgynäkomastie
2. Problemstellung

II. Methode und Material

1. Modifizierte Pregnanolbestimmung nach der Methode von Klopfer
2. Pregnanolbestimmung nach der gaschromatographischen Methode
3. Vergleich der beiden Methoden
4. Untersuchungsgut
 - a) Knaben für Normalwertbestimmung
 - b) Knaben mit einer Gynäkomastie

III. Ergebnisse

1. Pregnanolbestimmungen
2. Androsteron-, 17-Ketosteroid-, 17-Hydroxycorticoidbestimmungen

IV. Diskussion

1. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Brustdrüsenentwicklung
2. Normale Brustdrüsenentwicklung beim Mädchen
3. Normale Brustdrüsenentwicklung beim Knaben
4. Physiologische Brustdrüsenanschwellung beim Knaben
 - A) beim Neugeborenen
 - B) in der Pubertät
 - a) histologische Befunde
 - b) Hormonbestimmungen
5. Pathologische Brustdrüsenanschwellung beim männlichen Geschlecht
6. Hypothesen zur Entstehung der Pubertätsgynäkomastie

V. Zusammenfassung

VI. Literaturverzeichnis

VII. Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554020_0007

I. EINLEITUNG

1. Definition der Pubertätsgynäkomastie

Die Gynäkomastie, definiert als ein- oder doppelseitige Entwicklung der Mamma beim männlichen Geschlecht, (Catel, 1961) ist im Pubertätsalter nicht nur wegen ihrer differentialdiagnostischen Möglichkeiten, sondern auch in Hinsicht auf die hormonalen Verschiebungen in dieser Altersstufe von Interesse. Da sie Ausdruck eines Hypogonadismus, des Klinefelter-Syndromes, eines Pseudohermaphroditismus, eines Chorionepithelioms oder eines Nebennierenrindentumors sein kann, ist ihre exakte Erkennung als Pubertätsgynäkomastie wichtig.

Bei ihrer Einteilung spricht man von einer Pseudogynäkomastie, sofern es sich nur um eine Anreicherung von Fettgewebe handelt. Die echte Gynäkomastie zeigt die Entwicklung eines echten Drüsenkörpers, der sich palpatorisch in Form knotiger Verhärtungen darstellt und dessen histologisches Substrat folgendes Bild ergibt: neben einer deutlichen Fibrosierung stellt man eine Lumenweitung und Längenzunahme der Ductus lactiferi (Ausführungsgänge) fest; Alveolen fehlen gänzlich oder werden nur in geringer Zahl beobachtet (Zondek, 1953). Dieses Bild entspricht in äußerer Form und geweblichem Aufbau weitgehend dem der weiblichen Brustdrüse zur Zeit der Pubertät (Jores, Seitz, 1955). Große Reihenuntersuchungen von Knaben im Pubertätsalter (Nydyck, 1961), deren statistische Ergebnisse in Übereinstimmung mit anderen Beobachtungen stehen (Jores, 1955, Kupperman, 1963), geben Auskunft über das Vorkommen der Pubertätsgynäkomastie und ihre Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen. Von 1855 Knaben zeigten insgesamt 38,7 % eine Brustdrüsenentwicklung. Bei getrennter Untersuchung der einzelnen Jahrgänge zeigten 20 % der 10 1/2 Jährigen, 50 % der 13 1/2 Jährigen und 64,6 % der 14 - 14 1/2 Jährigen eine Gynäkomastie. Nur bei 23,3 % trat die Brustdrüsenanschwellung unilateral auf, während 76,6 % eine bilaterale Entwicklung zeigten.

Im Allgemeinen wird die Pubertätsgynäkomastie als ein physiologisches Phänomen betrachtet, das sich spätestens nach zwei Jahren zurückgebildet hat (Nydyck, 1961, Jores, 1955, Kupperman, 1955, Labhart, 1957). Aus diesem Grunde erübrigt sich auch in den meisten Fällen eine Therapie. Nur selten wird aus überwiegend psychologischen Gründen bei besonders resistenten Fällen entweder hormonal eingegriffen - wobei äußerste Vorsicht geboten ist - oder operativ.

Die Ursache dieser Brustdrüsenentwicklung konnte bis heute noch nicht aufgeklärt werden. Daß es sich um den Ausdruck hormonaler Veränderungen und Relationen handelt, steht wohl außer Zweifel, widersprüchlich sind nur die oft mehr oder weniger hypothetischen Angaben, die im Schrifttum

als Erklärung dieses Phänomens angeboten werden. Ob es sich dabei um eine Verschiebung des Verhältnisses androgener Substanzen zu östrogenen Substanzen (Jores, 1955), um plötzlich ansteigende Östrogensekretion der Leydigzellen, um eine Umwandlung von Ätiocholanolon-Vorläufern in Östrogene (Kupperman, 1963), oder aber um den Einfluß der Hormone des Hypophysenvorderlappens handelt (Jull, 1964), konnte noch nicht geklärt werden. Da dieses spezielle Problem der Pubertätsgynäkomastie nicht ohne Berücksichtigung der normalen Brustdrüsenentwicklung betrachtet werden kann, wurden auch tierexperimentelle Ergebnisse diskutiert, die sich mit diesem Problem befassen. Doch verwirren diese Untersuchungen, die später diskutiert werden sollen eher, als daß sie zu einer Klärung beitragen.

2. Problemstellung

Ausgang dieser Arbeit waren tierexperimentelle Ergebnisse, die von Bresciani (1965) an Mäusen erarbeitet wurden. Es wurde eine DNS-Synthesenzeitbestimmung mit genauer Lokalisation im Brustdrüsengewebe vorgenommen. Dabei zeigte sich bei ovariectomierten Mäusen ein rapider Abfall von DNS-synthetisierenden Zellen in der Brustdrüse innerhalb von drei Tagen. Wurde diesen Mäusen vier Tage lang 17β - Östradiol verabreicht, so erfolgte ein Anstieg der markierten Zellen in den Endstücken, nicht aber in den ductus lactiferi der Brustdrüse. Bei Progesterongaben konnte man hingegen einen Anstieg der markierten Zellen mehr in den ductus lactiferi beobachten, als in den Alveolen. Das veranlaßte dazu, eine Pregnandiolbestimmung bei Knaben mit einer Gynäkomastie vorzunehmen, da ja bei diesen ein ähnliches histologisches Bild mit Zunahme der ductus lactiferi gefunden werden konnte und Östrogenbestimmungen zu einem negativen Ergebnis geführt hatten (Jull, 1964). Eine Pregnandiolbestimmung wurde deswegen vorgenommen, weil Progesteron im Harn nicht nachweisbar ist und Pregnandiol als wesentliches Stoffwechselprodukt des Progesteron betrachtet werden kann.

Als präzise Problemstellung für diese Arbeit ergab sich aus den genannten Beobachtungen die Frage, ob bei Knaben mit einer Pubertätsgynäkomastie die Pregnandiolausscheidung erhöht ist. Um das beurteilen zu können, mußten außerdem Normalwertbestimmungen von Pregnandiol bei Knaben im Pubertätsalter vorgenommen werden.

II. METHODE UND MATERIAL

1. Modifizierte Pregnandiolbestimmung nach der Methode von Klopfer

5β -Pregnan - 3α -20- α -diol gilt seit langem als Hauptmetabolit des Progesterons, ohne daß bisher übereinstimmende Ergebnisse vorliegen, in welchem Maße man von der unterschiedlichen Menge Pregnandiol Rückschlüsse auf die im Organismus produzierte Menge Progesteron ziehen kann. Nach Klopfer (1962) konnten nach der Injektion von Progesteron im Mittel 13 % Pregnandiol wiedergefunden

werden. Fotherby (1964), der mit 4-C 14 markiertem Progesteron arbeitete, ermittelte eine wesentlich höher liegende Wiederfindung von 45 - 60 % Pregnandiol, wobei die Urinausscheidung als der Hauptausscheidungsweg betrachtet wurde. Aber auch die Galle und damit die Fäzes sind zu 10 % an der Ausscheidung beteiligt und in ganz geringem Maße die Haut.

Das Pregnandiol kann also auf Grund dieser Untersuchungen als Hauptmetabolit des Progesterons betrachtet werden, selbst dann, wenn von Klopfer beobachtet wurde, daß bei Verabreichung von Deoxycorticosteron die im Harn ausgeschiedene Pregnandiolmenge ansteigt. Doch glaubt man diesen Anstieg vernachlässigen zu können.

Als Produktionsstätten des Progesterons gelten Testis, Ovar, Nebennierenrinde und Placenta. (Hanc, 1959, Zander und Henning, 1961, Klopfer 1962). Im ganzen Stoffwechselgeschehen der Steroidhormone stellt das Progesteron die erste biologisch aktive Verbindung dar, die hauptsächlich aus Cholesterin, wahrscheinlich aber auch zu einem geringen Teil direkt aus Acetat synthetisiert wird. Es ist außer in Placenta und Corpus luteum ein intrazelluläres Zwischenprodukt, das an zentraler Stelle für die Biosynthese der Steroidhormone steht (Zander und Henning, 1961).

Diese zentrale Stellung im Stoffwechselgeschehen und die Produktion in verschiedenen Drüsenorganen, erklären den Versuch, sich durch die Bestimmung des Hauptmetaboliten Pregnandiol ein Bild vom Progesteron im Organismus zu machen. Viele Methoden sind im Laufe der Jahre für die Bestimmung des Pregnandiol entwickelt worden, doch mußten sie oft als nicht gänzlich zufriedenstellend betrachtet werden. Die Spezifität wurde durch nicht zu eliminierende Chromogene in Frage gestellt und die Empfindlichkeit war oft ungenügend. Die von Klopfer, Michie und Brown (1955) entwickelte Methode entsprach am meisten den an eine Methode gestellten Anforderungen. Sie schien eine genügende Spezifität zu erreichen, obwohl ein Ausschluß von Isomeren nicht gewährleistet war. Die Richtigkeit der Methode wurde mit einer Wiederauffindungsrate von 94 % angegeben, bei einer Pregnandiolkonzentration von über 0,5 mg/24 h im Harn. Auch den Bestimmungen dieser Arbeit wurde die Klopfermethode zu Grunde gelegt, allerdings in modifizierter Form, um dadurch eventuell eine noch größere Spezifität zu erreichen und die Empfindlichkeit der Methode zu steigern; aus diesem Grunde soll die Methode im Einzelnen genau beschrieben werden. Außerdem wurde eine gaschromatographische Bestimmung für Pregnandiol vorgenommen, so daß zusätzlich die Spezifität gesichert und gleichzeitig ein interessanter Vergleich zwischen zwei Methoden angestellt werden konnte.

Material

Chemikalien:

1. Glucuronidase (Ketodase) (Warner-Chilcott)
2. Tritium-markiertes Pregnan-3 α -20 α -diol (NEN-Wilzbach)
3. Aluminiumoxyd nach Brockmann, desaktiviert mit 5 % H₂O (Merck)
4. Na₂ So₄

Lösungen:

1. Chloroform p.a.
2. Acetatpuffer pH 5
3. Toluol
4. 25 % NaCl in 1 N NaOH
5. 4 % KMnO_4 in 1 N NaOH
6. Benzol p.a. wassergesättigt
7. 0,8 % Äthanol in Benzol
8. 3 % Äthanol in Benzol
9. Acetylchlorid
10. Petroläther 40 - 60° C. Siedep. p.a.
11. 8 % Na_2CO_3
12. Glykolsulfitreagenz

Methode:

Hydrolyse:

In Anbetracht der niedrigen Pregnandiolkonzentration im Urin von Kindern wurde grundsätzlich die gleiche Menge Urin (50 ml) für jede Untersuchung verwendet. Die enzymatische Hydrolyse wurde der Säurehydrolyse vorgezogen.

50 ml des Tagesurin wurden auf pH 5 mit Eisessig eingestellt und mit 3 ml Acetatpuffer pH 5 stabilisiert. 0,1 ml einer Standardlösung von Tritium markiertem Pregnandiol (30 000 imp / 1 min.), 1 000 I.E. Ketodase/ ml Urin und 1 ml Chloroform wurden hinzugegeben. Die Inkubation erfolgte bei 37° C/ 48 h.

Extraktion:

Mit 2 mal 50 ml Toluol. Bei Auftreten von Emulsionsbildung Abzentrifugieren bei 9 000 U/min. ca. 10 min. lang. Gesamtextrakt wird mit 50 ml 25 % NaCl in 1 N Natronlauge gewaschen, Toluollösung wird 10 min. lang mit 50 ml einer frisch bereiteten Lösung von 4 % KMnO_4 in 1 N NaOH geschüttelt, mit H_2O gewaschen bis zum Verschwinden der Permanganatfarbe, filtrieren durch Whatmann-Papier Nr. 1, zur Trockene eindampfen im Rotationsverdampfer. Der Trockenrückstand wird in 10 ml Benzol gelöst.

Chromatographie:

Durch die Verwendung Tritium-markierten Pregnandiols bei Fraktionierung mit 2 ml Mengen war die genaue Bestimmung derjenigen Fraktionen möglich, in denen im Eluat das Pregnandiol erschien. Auf diese Weise konnte die Fraktionierung im Vergleich zur Kloppermethode erheblich eingeengt werden und damit der theoretischen Überlegung Vorschub leisten, durch diese Einengung die Spezifität zu erhöhen. Voraussetzung für eine so stark eingeengte Fraktionierung ist natürlich die Stabilität des desaktivierten Al_2O_3 , da anderenfalls Verschiebungen eintreten können.

Die 10 ml Benzollösung des Harnextraktes wird auf die mit Benzol zubereitete Säule aus 3g Al_2O_3 aufgebracht.

Elution mit 25 ml 0,8 % Äthanol in Benzol, dann mit 2 ml 3 % Äthanol in Benzol. Beide Eluate werden verworfen. Elution mit 6 ml 3 % Äthanol in Benzol, die weiter verarbeitet werden.

Acetylierung:

Die 6 ml Eluat werden zur Trockne gebracht, in 2 ml Benzol gelöst, mit 2 ml Acetylchlorid versetzt und für eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Danach Verdünnung mit 25 ml Petroläther, Überführung in Scheidetrichter, waschen nach der Reihe mit:

je 25 ml H_2O
 25 ml 8% Na_2CO_3
 25 ml H_2O

Adsorptionschromatographie:

Auch hier wurden durch Vorversuche diejenigen Fraktionen bestimmt, in denen Pregnandiol enthalten war. Kolorimetrische Bestimmung und Messung der Radioaktivität der einzelnen Eluate ergaben dabei sehr gut übereinstimmende Resultate.

Die Petrolätherlösung wird auf eine mit Petroläther zubereitete Säule aus 3 g Al_2O_3 gebracht. Elution erfolgt mit 4 ml Benzol, die verworfen werden, dann mit 6 ml Benzol, die weiterverarbeitet werden. Die Benzollösung wird zur Trockene eingedampft.

Farbreaktion:

Sie wurde nach Oertel vorgenommen.

Der Trockenrückstand der entsprechenden Eluate wird in 2 ml Schwefelsäure-Sulfitreagenz (Schwefelsäure-Glykolsulfit-Methanol 3 : 0,5 g : 0,5) gelöst. Man inkubiert ihn 1 h bei 50° C und mißt die Absorption des Chromogens bei 390.425, 460 $\text{m}\mu$. Nach Korrektur der bei 425 beobachteten Absorption gemäß

$$E_{\text{corr.}} = 2 \text{ mal } E_{425} - E_{390} - E_{460}$$

läßt sich die Konzentration an Pregnandiol aus der für 20 μ -Standard erhaltenen korrigierten Absorption ermitteln.

Die Verluste können durch Messung der Impulszahl der am Anfang des Analysenganges beigefügten, standardisierten Tritium markierten Pregnandiolmenge mit Hilfe des

"Liquid Scintillation Spectrometer" ermittelt werden. Damit ist auch eine exakte Korrektur der kolorimetrisch ermittelten Werte möglich in Bezug auf die gesamte Tagesausscheidung von Pregnan diol an Hand folgender Gleichung:

$$\text{Pregnan diolmenge} / \text{die Korr.} = \frac{D \times F \times 100}{W}$$

D = kolorimetrisch bestimmte Pregnan diolmenge

F = Faktor, mit dem das Ausgangsvolumen von 50 ml Urin multipliziert werden muß, um den gesamten Tagesurin zu erhalten.

W = Wiederfindung in % auf Grund der Impulsmessung des 3 H-Pregnan diol.

Bei der Untersuchung für die Zuverlässigkeitskriterien dieser leicht modifizierten Methode ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Richtigkeit: Sie kann durch Wiederauffindungsversuche ermittelt werden. Es wurden jeweils 25 μ Pregnan diol zugesetzt, 5 weitere jeweils 75 μ Pregnan diol.

Für die statistische Auswertung gelangten folgende Formeln zur Anwendung:

$$\text{Standardabweichung } s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

$$\text{Variationskoeffizient (Pearson)} \\ v = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

1. Tabelle: Wiederfindungsversuche zur Ermittlung der Richtigkeit der Methode

Zusatz von Pregnan diol	25 μ	75 μ
Mittelwert der Wiederfindung $\bar{x}$	24	58
Standardabweichung s	3,5	15
Variationskoeffizient v	14 %	25 %

Drückt man die Mittel der Wiederfindung dieser 10 Versuche in Prozenten aus, so ergibt sich folgendes Ergebnis:

$$\bar{x} = 95 \% \pm 21 \%$$

2. Bestimmung der Genauigkeit:

Sie kann auf Grund von Mehrfachbestimmungen, aber auch auf Grund von Doppelbestimmungen vorgenommen werden und wird zahlenmäßig durch die statistischen Streuungsmaße ausgedrückt. Beide Wege wurden hier eingeschlagen, dabei gelangten folgende Formeln zur Anwendung:

1. Varianz $s^2 = \frac{(x_i - \bar{x})^2}{N-1}$
2. Standardabweichung $s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$
3. Standardabweichung eines Stichprobenmittels:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s \cdot x_i}{\sqrt{N}}$$
4. Schätzung des Meßfehlers auf Grund von Doppelbestimmung

$$s = \sqrt{\frac{d_i^2}{2 \cdot N}}$$

2. Tabelle: Mehrfachbestimmungen zur Ermittlung der Genauigkeit

Serie	A	B
Zahl der Mehrfachbestimmungen	5	5
Mittelwert $\bar{x}$ in γ	530	436
Varianz $s^2 =$	7176	4760
Standardabweichung s in γ	$\pm 84,6$	$\pm 68,7$
Standardabweichung des Stichprobenmittels $s_{\bar{x}} =$	37,8	30,8

Die Schätzung des Meßfehlers wurde auf Grund von 20 Doppelbestimmungen verschiedener Urinproben vorgenommen. Sie ergab:

$$s = \pm 48,2$$

3. Bestimmung der Empfindlichkeit:

Sie wurde auf Grund von Mehrfachbestimmungen ermittelt, die mit Hilfe folgender Formeln statistisch ausgewertet wurden:

$$1. Q = \frac{d}{\sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2}}$$

Q = Quotient, der größer als 3 sein muß, wenn die beobachtete Mittelwertdifferenz beider Stichproben außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers liegen soll.

$s_{\bar{x}_1}^2, s_{\bar{x}_2}^2$ = Quadrat der Standardabweichung des Stichprobenmittels

$$2. E = 3 \sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2}$$

E = Empfindlichkeit, d.i. der niedrigste für einen echten Konzentrationsunterschied signifikante Wert von d .

Ergebnis:

a) kleinste, noch bestimmbare Pregnandiolmenge im Tagesurin:
 144 γ / 24 h

- b) der niedrigste für einen echten Konzentrationsunterschied signifikante Wert bei der kolorimetrischen Endpunktbestimmung beträgt:

5,8 μ

4. Bestimmung der Spezifität:

Sie hängt in entscheidendem Maße von den einzelnen Verfahrensschritten und der Endpunktbestimmung, die bei einer Methode zur Anwendung gelangen, ab. In diesem Falle konnte die Spezifität der Methode dadurch erhöht werden, daß durch die dritte Säulenchromatographie unter Anwendung einer gaschromatographischen Methode eine nochmalige Trennung vorgenommen wurde. Der Vergleich mit einer authentischen Substanz von Pregnan diol (Schering) ergab völlige Übereinstimmung in den für identische Substanzen geforderten Parametern: Gesamtretentionszeit, Retentionszeit und Durchflußzeit.

2. Pregnan diolbestimmung nach der gaschromatographischen Methode

Diese Methode wurde als zusätzliche Kontrolle mit in die Bestimmungsserien aufgenommen, weil in der letzten Zeit im Schrifttum Arbeiten veröffentlicht wurden, die beim Vergleich der Klopfer- mit der gaschromatographischen Methode zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangten (Keefer, Kirschner, 1965).

Die Methode ergab sich aus einer Kombination der Klopfer-Methode und der Gaschromatographischen Methode nach Lipsett (1965).

Parameter für die GC-bestimmungsmethode:

1. Gas : Argon
2. Gasfluß : 100 ml / min.
3. Empfindlichkeit : 1×10^{-9}
4. Spannung : 625 V
5. Temperatur
 - a) Eingang : 250° C
 - b) Säule : 225° C
 - c) Detektor : 220° C
 - d) Ausgang : 250° C
6. Säule : Länge 170 cm, Füllung : 1% SE 30 auf Chromosorb, Durchmesser: 4mm
7. Detektor : Argonisationsdetektor
8. Geschwindigkeit des Schreibers : 5 min / 2.5 cm
9. Gasdruck : 2,8 atm
10. Gesamtretentionszeit : 7,7 cm

Die Auswertung der Peak-Flächen wurde planimetrisch vorgenommen. Die Kurve für die Standardwerte war linear.

Die gesamte Urinaufarbeitung, einschließlich der zweiten Säulenchromatographie wurde nach der oben beschriebenen Methode vorgenommen. Das nach der zweiten

Säulenchromatographie erhaltene Eluat wurde abgedampft. Der Trockenrückstand wurde in 50 μ l Toluol gelöst und ein aliquoter Teil davon mit dem Probengeber auf die Trennstäule gegeben.

Durch die vorangegangene doppelte Säulenchromatographie und die Azetylierung wurde eine exakte Trennung der Substanzen auf der GC-Säule erreicht, die sich in Form gut auszuwertender Peaks ausdrückte.

Die Untersuchung der Zuverlässigkeitskriterien für diese Methode brachte folgende Ergebnisse:

1. Richtigkeit: Es wurden insgesamt 9 Wiederfindungsversuche durchgeführt. 5 Urinen wurden jeweils 25 γ Pregnan diol und 4 Urinen jeweils 75 γ Pregnan diol zugesetzt.

3. T a b e l l e: Wiederfindungsversuche zur Ermittlung der Richtigkeit der Methode

Zusatz von Pregnan diol in γ	25	75
Mittelwert der Wiederfindung $\bar{x} \gamma$	23,4	54,7
Standardabweichung $s = \gamma$	$\pm 2,6$	$\pm 8,7$
Variationskoeffizient in %	11,3	16,1

2. Bestimmung der Genauigkeit:

Sie wurde einerseits auf Grund von Mehrfachbestimmungen zweier Urine, andererseits durch die Schätzung des Meßfehlers auf Grund von Doppelbestimmungen an verschiedenen Urinproben vorgenommen.

4. T a b e l l e: Mehrfachbestimmungen zur Ermittlung der Genauigkeit

Serie	A	B
Anzahl der Mehrfachbestimmungen	5	5
Mittelwert $\bar{x} =$ in γ	26	27
Varianz $s^2 =$	14,4	8,2
Standardabweichung $s = \gamma$	$\pm 3,8$	$\pm 2,8$
Standardabweichung des Stichprobenmittels	1,6	1,6

Die Berechnung des Meßfehlers ergab: $s = \pm 17$

3. Bestimmung der Empfindlichkeit:

Diese wurde aufgrund von Mehrfachbestimmungen ermittelt.

Ergebnis:

- a) kleinste noch bestimmbare Menge im Tagesurin:
ca. 50 μ g / 24 h
- b) der niedrigste für einen echten Konzentrations-
unterschied signifikante Wert bei der GC-Methode
in der Endpunktbestimmung beträgt: 0,7 μ g

4. Bestimmung der Spezifität:

Bei der Bestimmung der Gesamtretentionszeit des Urin-Pregnandiols und des authentischen Pregnandiols ergaben sich keine Differenzen. Wurde dem Urin authentisches Pregnandiol zugesetzt, so erschien der entsprechende Peak erhöht, ohne daß an anderer Stelle neue Peaks auftraten.

3. Vergleich der beiden Methoden

Es wurden insgesamt 10 Pregnandiol-Bestimmungen vergleichsweise kolorimetrisch und gaschromatographisch vorgenommen. Das Ergebnis gibt Tabelle 5 wieder.

5. Tabelle : Kolorimetrische und gaschromatographische Bestimmung von Pregnandiol

Probe Nr.	Pregnandiol in μ g / kolorimetrisch	24 h gaschromatographisch
1	1117	1070
2	760	650
3	754	646
4	360	340
5	348	274
6	330	211
7	326	263
8	296	165
9	270	195
10	251	147

Diese Werte bestätigen die Ergebnisse anderer Untersuchungen (Keefer, Lipsett). Sie zeigen, daß die mit Hilfe der GC-Methode gewonnenen Werte niedriger liegen als die mit der Klopfer-Methode ermittelten. Dieser Unterschied soll sich aber bei Werten, die über 1 mg/24h Pregnandiolausscheidung liegen, zunehmend verringern und sogar zu ausgezeichneten Übereinstimmungen führen (Keefer, 1965). Andererseits zeigen andere Untersuchungsergebnisse Differenzen, bei denen die mit der

Klopper-Methode ermittelten Werte um 50 % höher liegen, als die GC-Werte. (Lipsett, 1965). Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, daß die Allen-Korrektur in den Untersuchungen nicht angewandt wurde. Diese Tatsache stimmt auch mit einer anderen Beobachtung überein, derzufolge die nicht korrigierten Werte um 50 % höher liegen (Halder, 1964).

Die vorhandenen Untersuchungsergebnisse lassen aufgrund ihrer Anzahl einen eindeutigen statistischen Vergleich nicht zu, dennoch läßt sich aber anhand der für beide Methoden ermittelten Zuverlässigkeitskriterien sagen, daß der Vorzug der gaschromatographischen Methode besonders in der um etwa den Faktor 10 erhöhten Empfindlichkeit und in der hohen Spezifität besteht. Denn die kolorimetrische Reaktion muß als unspezifisch für Steroidhormone betrachtet werden, da sie auch als Reaktion mit anderen Chromogenen erfolgen kann.

Für die folgenden Bestimmungsserien wurde die Klopper-Methode beibehalten und die GC-Methode als Kontrolle für die Spezifität betrachtet.

Um die theoretische Überlegung, daß durch Fraktionierung mit kleineren Mengen die Spezifität erhöht werde, zu untermauern, wurde noch ein weiterer Versuch mit Doppelwerten angesetzt. Jeweils zwei Proben des gleichen Urins wurden einerseits in der oben beschriebenen Form und andererseits nach den Angaben von Klopper fraktioniert. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß gaschromatographisch nur die Substanzen darstellbar sind, die den Bedingungen dieser Methode entsprechen, lassen sich anhand der Profile der beiden Kurven mit verschiedener Fraktionierung keine Unterschiede feststellen. Das bedeutet, daß auch bei Verarbeitung größerer Fraktionen in dem jeweiligen Eluat nicht mehr Substanzen vorhanden sind als in dem Eluat mit kleinerer Fraktionierung. Auch die kolorimetrische Endpunktbestimmung ergab keine Unterschiede.

Pregandiolbestimmung mit der GC-Methode siehe Seite 11 a.

Pregnandiolbestimmung mit der GC-Methode



Gaschromatogramme des Pregnanedioldiacetat; links: Kurve nach oben beschriebener Fraktionierung; rechts: Kurve nach Fraktionierung nach Klopfer ↓ = Pregnanediolpeak.

4. Untersuchungsgut

a) Knaben für Normalwertbestimmungen

Für die Normalwertbestimmung der Pregnandiolausscheidung / 24 h im Pubertätsalter wurde bei 20 Knaben im Alter zwischen 11 und 14 Jahren die Tagesausscheidung bestimmt. Die Urine stammten von Knaben aus einem Kinderheim. Von den sieben Knaben mit einer Gynäkomastie fielen sechs unter das Bild einer ausgeprägten Pubertätsgynäkomastie, während einer einhergehend mit einem Hypoparathyreoidismus ein Lipom im Brustdrüsenbereich zeigte. Als Kontrolle für eine tatsächliche 24 h Urinmenge wurde in jedem Einzelfall noch die Kreatininausscheidung bestimmt.

6. Tabelle: Normale Pregnandiolausscheidung / 24 h bei Knaben zwischen 11 und 14 Jahren.

Name	Alter	Gewicht in kg	Länge in cm	Pregnandiol in μ g / 24 h
W.W.	11	31	138	244
S.K.	11	40	145	275
S.F.	11	38	142	374
F.K.	11	24	132	420
H.W.	11	35	145	620
B.W.	11	36	141	232
L.M.	11	36	134	565
D.A.	11	39	137	528
B.D.	11	39	156	826
D.H.	12	49	149	159
L.K.	12	40	159	214
C.R.	12	41,2	147	388
K.E.	12	42	149	510
B.S.	13	39	155	630
S.A.	13	50	168	504
S.R.	13	44	154	423
W.F.	13	43	152	1116
F.L.	14	51	161	720
S.H.	14	53	159	449
L.M.	14	54	162	285

Aus der Tabelle 6 kann man den starken Schwankungsbereich der Pregnandiolausscheidung in dieser Altersstufe ersehen. Die Tatsache erheblicher hormonaler Veränderungen zur Zeit der Pubertät fordert eigentlich eine gesonderte Betrachtung jeder Altersstufe. In diesem Sinne ergeben sich auch aus der Aufschlüsselung dieser Ergebnisse durch

Zusammenfassung in einzelne Altersgruppen gewisse Unterschiede, die aus der 7. Tabelle zu entnehmen sind. Da die Angabe einer Standardabweichung immer eine Normalverteilung voraussetzt, wurde auf ihre Berechnung verzichtet und nur die jeweiligen minimalen und maximalen Extremwerte angegeben. Denn durch die erheblichen individuellen Schwankungen ist eine symmetrische Verteilung in dieser Altersstufe nicht gewährleistet.

7. Tabelle: Normalwerte der Pregnandiolausscheidung / 24 h in verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe	Mittelwert $\bar{x}$ in μg	Extremwert in μg
11 - 14 Jahre	474	159 - 1116
11 - 12 Jahre	411	159 - 826
13 - 14 - Jahre	589	285 - 1116

Aus dieser Aufschlüsselung in Altersgruppen scheint hervorzugehen, daß mit zunehmendem Alter die Pregnandiolausscheidung ansteigt. Doch ist eine eindeutige Korrelation zwischen Altersstufe und Pregnandiolausscheidung nicht herzustellen. Man kann also auf Grund dieser Untersuchungen für die Pregnandiolausscheidung / 24 h im Urin bei Knaben im Pubertätsalter (11 - 14 Jahre) einen Mittelwert von etwa 0,5 mg angeben.

Dieser ermittelte Mittelwert steht nicht in Übereinstimmung mit anderen Angaben (Bergstrand, 1957). Hier wurde ein Wert in Höhe von $0,76 \pm 0,32$ mg gefunden. Eine Erklärung für diesen Unterschied ergibt sich aus der Tatsache, daß bei den Untersuchungen von Bergstrand eine wesentlich größere Altersspanne von 4 - 15 Jahren erfaßt und keine Aufschlüsselung nach Altersgruppen vorgenommen wurde.

b) Knaben mit einer Gynäkomastie

Für die Bestimmung der Pregnandiolausscheidung bei Gynäkomastie standen insgesamt 7 Patienten zur Verfügung. Spezifische Angaben über Länge, Gewicht, Brustdrüsenveränderung, Reifestadium und Behandlung sollen in der 8. Tabelle wiedergegeben werden.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, zeigten alle Knaben eine deutliche, meist bilaterale Brustdrüsenveränderung in dem Sinne, daß ein Drüsenkörper deutlich palpiert werden konnte und meistens eine Verschieblichkeit zeigte. Die Einteilung in die verschiedenen Reifestadien wurde nach den Angaben von Tanner (1962) vorgenommen.

Tabelle 8: Spezifische Angaben über die Patienten mit einer Gynäkomastie

Pat. Nr.	Alter	Zusätzliche Erkrankung	Länge cm	Gewicht kg	Brustdrüsenveränderung in cm Ø	Testis Größe cm ³	Reifestadium	Behandlung
1	12	parenchym. Struma	157	46	2 bilateral	4		
2	12	-	143	33,6	1,8 li.	1,3 li.	1	Excision
3	13	-	159	52	5 li. 2 re.		4	Testo.-sup.
4	13	-	149	42,8	Hühnerei groß rechts 2,5 li.			Excision
5	13	Hypoparathyreoidismus	130	30	6 bilateral	1,3 li. 1,5 re.	3	Excision
6	14	Hydronephrose	157	48	2 bilateral	7,6 bil.	4	
7	14	-	163	44	2,5 bilateral	7,6 bil.	3	Testo.-sup.

In zwei Fällen (Pat. 1 u. 6) trat im Laufe von 1 - 2 Jahren eine allmähliche Rückbildung des Drüsenkörpers ein. Bei zwei weiteren Patienten wurde infolge der massiven Drüsenentwicklung 20 mg Testosteronsup. verabreicht. Auch hier stellte sich eine allmähliche Rückbildung ein. In drei Fällen wurde eine Excision vorgenommen (2, 4 u. 5). Wie schon oben erwähnt bestätigte das histologische Präparat von Pat. 5, daß hier keine echte Pubertätsgynäkomastie vorliegt. Man fand ausdifferenziertes Fettgewebe, frische Blutungen und ein Lipom vor.

Das histologische Bild in den Fällen 2 und 4 entsprach den Veränderungen einer echten Pubertätsgynäkomastie. Es stellten sich cystische Erweiterungen proliferierter Ausführungsgänge, stark vermehrtes sklerosiertes Bindegewebe und teilweise starke Entwicklung von Fettgewebe dar. Eine Proliferation der Endstücke konnte jedoch nicht festgestellt werden.

In Tabelle 9 sollen die Pregnandiolbestimmungen der Gynäkomastien wiedergegeben werden.

Tabelle 9: Pregnandiolbestimmung / 24 h bei Knaben mit einer Gynäkomastie

Pat.	Alter	Pregnandiol in γ
1	12	278
2	12	368
3	13	165
4	13	260
5	13	760
6	14	270
7	14	330

III. ERGEBNISSE

1. Pregnandiolbestimmungen

Vergleicht man die Werte der verschiedenen Altersstufen von Knaben mit einer Gynäkomastie mit den ermittelten Normalwerten, so zeigen die Zwölfjährigen Werte im Normbereich, bei den 13 - 14-Jährigen beobachtet man jedoch drei Werte, die unter dem minimalen Extremwert dieser Altersstufe liegen. Man kann also bei Knaben mit einer Gynäkomastie eher eine verminderte Pregnandiolausscheidung / 24 h feststellen, als daß eine Erhöhung der Werte vorliegt.

Dieses Ergebnis läßt allerdings noch nicht ohne weiteres den Schluß zu, daß das Pregnandiol nicht für die Brustdrüsenveränderung verantwortlich gemacht werden kann. Vergewärtigt man sich die Komplexität der hormonalen Verschiebungen zur Zeit der Pubertät (Tanner, 1962, Donovan, 1965) und überblickt man gleichzeitig die bisherigen Versuche, für die verschiedenen Stufen des Jugendalters objektive Meßergebnisse über die hormonale Produktion und ihre Ausscheidung vorzulegen, so wird man vor voreiligen Schlüssen bewahrt, denn das Verständnis für die Komplexität hormonaler Einflüsse auf die Erfolgsorgane und ihre Relationen untereinander setzt exakte Untersuchungen über ihre Produktion und ihre Ausscheidung in jeder Altersstufe voraus.

Dieses Ergebnis besagt also vorerst nur, daß die Pregnandiolausscheidung bei Knaben mit einer Gynäkomastie normal bis leicht vermindert erscheint. Durch die additive oder antagonistische Wirkung der Hormone untereinander kann eine Beteiligung an einer verstärkten Brustdrüsenentwicklung nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Da von verschiedener Seite einerseits den Androgenen auf die Brustdrüsenbildung ein gewisser Einfluß zugeschrieben wurde (Lindner, 1961, Collett, 1965), durch eine Verschiebung des Verhältnisses Androstendion/ Testosteron zu Gunsten von Androstendion, andererseits aber die Bestimmung der Androgene keine Erhöhung oder Veränderung in der Relation ergab, wurden in diesem Zusammenhang Werte von Knorr (1965) berücksichtigt.

2. Bestimmungen wurden nach folgenden Methoden vorgenommen

1. 17-Ketosteroide (17-KS) nach der Methode von Zimmermann und Pontius
2. 17-Hydroxycorticoide (17-OHCS) nach der Methode von Appleby und Gibson
3. Androsteron, Ätiocholanolon unter Anlehnung an bekannte Arbeitsmethoden nach Knorr.

9. Tabelle: Mittelwerte der Ausscheidung von Testosteron / 24 h in μ , von 17-Ketosteroiden (17-KS) in mg, von 17-OH-Corticoiden (17-OHCS) in mg und ihre Ausscheidung bei Knaben mit einer Gynäkomastie

Pat. Nr.	Alter	Testo. in μ	17-KS mg	17-OHCS mg	Normalwerte für Testo. 17-KS	17-OHCS
1	12	43,5	4,4	4,9	25,5 2,4	4,7
2	12	12,1	1,7			
3	13	39,1	3,9		33,6 2,8	5,1
4	13	19,3	4,9			
5	13		2,1	5,5		
6	14	33	4,4		4,0	5,3
7	14	33,8	3,9	5,7		

Auf eine Angabe der Standardabweichung muß auch in diesem Falle verzichtet werden, da sich die Reifeentwicklung in der Pubertät durch starke individuelle Schwankungen auszeichnet. Frühereifende, Normalreifende und Spätreifende würden bei gemeinsamer Beurteilung ihrer Steroidausscheidung eine asymmetrische Kurve ergeben, folglich ist eine Angabe der Standardabweichung nicht möglich (Knorr, 1965). Diese Schwankungen lassen natürlich auch die Angabe eines Mittelwertes problematisch erscheinen, er darf nur als grobe Orientierung Verwertung finden. Berücksichtigt man außerdem die minimalen und maximalen Extremwerte, so kommt man bei der Beurteilung dieser Ergebnisse zu der Feststellung, daß weder eine Erhöhung, noch eine Verminderung der Ausscheidung von Androgenen besteht. Diese Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit Jull (1964) der auch bei Knaben mit einer Gynäkomastie keine signifikante Verminderung oder Erhöhung der Androgene feststellen konnte.

Auch dieses Ergebnis darf nicht überbewertet werden. Es besagt nur, daß die Androgenausscheidung bei Knaben mit einer Gynäkomastie im Normbereich liegt.

Nachdem auch gezeigt werden konnte, daß die Östrogenausscheidung weder in ihrer Gesamtheit, noch in ihren einzelnen Fraktionen erhöht ist (Jull, 1964) darf zusammenfassend gesagt werden, daß alle bisher genannten Steroidhormone in ihrer Ausscheidung bei Knaben mit einer Gynäkomastie im Normbereich liegen.

Dieses Ergebnis stellt das spezielle Problem der Pubertätsgynäkomastie in einen größeren Zusammenhang, der auch heute noch in seinen Mechanismen wenig bekannt ist. Es handelt sich um das allgemeine Problem der Brustdrüsenentwicklung. Vielleicht gibt ihre Betrachtung mögliche Hinweise für die Entstehung der Gynäkomastie. Aus diesem Grunde soll auch das Problem unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse zusammenfassender dargestellt werden.

IV. DISKUSSION

1. Tierexperimentelle Untersuchungen der Brustdrüsenentwicklung

Bei der Beurteilung tierexperimenteller Ergebnisse müssen einige Schwierigkeiten berücksichtigt werden, deren Außerachtlassung zu falschen Vorstellungen führen kann. Diese lassen sich zu folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Der operative Eingriff in Form einer Ovariectomie, Adrenalectomie oder einer Hypophysektomie stört so fundamental das hormonale Gleichgewicht, daß ein adäquates Bild durch Substitution der entsprechenden Hormone nicht erreicht werden kann. Diese Ergebnisse können nur eine grobe Orientierung darstellen, da in vielen Fällen auch nicht die Vielzahl der Komponenten berücksichtigt wurde.
2. Die verschiedenen Tierarten zeigen oft ganz unterschiedliche Reaktionen auf gleiche Hormonverabreichungen. Die Problematik der Dosierung scheint dabei eine erhebliche Rolle zu spielen.
3. Die hypothalamischen Kerne, die die Freisetzung der Gonadotropine steuern und die Zusammensetzung der Gonadotropinaktivitäten variieren innerhalb der verschiedenen Tierarten erheblich (Apostolakis, 1965).
4. Diese Tatsachen lassen die Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf menschliche Verhältnisse sehr problematisch erscheinen.
5. Eine Korrelation zwischen Hormon und Erfolgsorgan herzustellen, erscheint sehr schwierig, da nicht gleichzeitig alle Komponenten berücksichtigt werden können.

In diesem Zusammenhang sollen nur diejenigen tierexperimentellen Ergebnisse erwähnt werden, die einigermaßen sicher erscheinen und eine Vorstellung von möglichen Mechanismen der Brustdrüsenentwicklung geben. Um der Klarheit willen wurde eine Einteilung gewählt, die sich aus der Fragestellung ergibt, welche Veränderungen das jeweilige Hormon am Erfolgsorgan hervorruft.

Dabei erscheint eine Schematisierung unumgänglich, da aufgrund verschiedenster Tierexperimente bekannt ist, daß die Brustdrüsenentwicklung unter dem Einfluß von Nebennierenrindenhormonen (Pissott, 1961), Thyroxin (Jacobsohn, 1962, Pissott, 1961) Hypophysen-vorderlappenhormonen (Lyon, 1958, Cole, 1962), Östrogen und Progesteron (Smith, 1955, Folley, 1959, Lyons, 1958) stehen kann.

Um zu zeigen, welche verschiedenen Angriffspunkte für die Hormone möglich sind, sollen die drei Theorien, über das Wachstum der Ductus lactiferi kurz wiedergegeben werden:

1. Die Östrogene des Ovars stimulieren den Hypophysenvorderlappen, so daß dieser eine mammogene Substanz sezerniert, die das Wachstum der Ductus stimuliert.
2. Die mammogene Wirkung der Östrogene wird potenziert durch die Anwesenheit von Hypophysenvorderlappenfaktoren.
3. Die Östrogene sensibilisieren die Ductus lactiferi, so daß mammogene Hypophysenvorderlappenhormone ihr Wachstum stimulieren.

Das Thyroxin und die Nebennierenrindenhormone

An der Maus mit genetischem Defekt, der eine hormonelle Insuffizienz zur Folge hatte, konnte beobachtet werden, daß nach alleiniger Verabreichung von Thyroxin oder einer Kombination mit Nebennierenrindenhormonen und Steroiden des Ovars ein geringfügiges Gangwachstum einsetzte (Pissott, 1961). Steroidkombinationen ohne Thyroxin blieben hingegen ohne Wirkung. Eine Verabreichung von Somatotropen-Luteotropen-Hormonen in Kombination mit Steroiden und Thyroxin zeigte eine Stimulation des Gangwachstums und eine geringe Entwicklung der Alveolen. Diese tierexperimentellen Ergebnisse zeigen, daß das Thyroxin dadurch Einfluß auf Körperwachstum und Brustdrüsenentwicklung nimmt, daß es die Sekretion von Somatotropen-Hormon (STH) stimuliert und / oder synergistisch mit dem STH zusammenwirkt. Ferner kann das Thyroxin die Freisetzung der Gonadotropine veranlassen, die ihrerseits wieder die Östrogensekretion des Ovars bewirken (Pissott). Bei hypophysektomierten Ratten zeigten sich nach Behandlung mit Thyroxin, Cortison und Insulin abnorme Strukturen im histologischen Schnitt, die in Abhängigkeit standen von der Relation Androgene/ Östrogene (Jacobsohn, 1962).

Gerade diese Beispiele demonstrieren, wie sehr Hormone indirekt an der Brustdrüsenentwicklung beteiligt sein können. Zwar mag die indirekte Stimulierung der direkt wirksamen Hormone vielleicht die gesamte Entwicklung verursachen, doch dürfen sie wohl kaum als die primär wirksamen betrachtet werden. Diese Feststellung läßt sich durch eine Reihe weiterer Tierexperimente belegen.

Die Östrogene und das Progesteron

Schon seit langem ist bekannt, daß die Steroidhormone des Ovars bei hypophysektomierten Tieren ohne Wirkung auf die Brustdrüsenentwicklung blieben, oder aber nur minimale Veränderungen hervorrufen (Folley, 1959). In einer ausführlichen Arbeit von Smith (1955) wird die Wirkung von Östrogenen und Progesteron bei ovari-ektomierten Ratten untersucht. Bei geringer Dosierung von Östrogenen über kurze Zeit konnte überhaupt keine signifikante Zunahme des Brustdrüsengewebes festgestellt werden. Erst nach einer Behandlung über zwei bis vier Wochen stellten sich Veränderungen ein, die besonders das Gangsystem betrafen. Doch eine lobulo-alveoläre Entwicklung blieb auch hier aus.

In einer weiteren Versuchsserie wurden Östrogene und Progesteron kombiniert verabreicht. Gab man über 7 - 18 Tage Östrogene mit einer folgenden, abwechselnden Behandlung von Östrogenen und Progesteron bei gleicher Dosierung, so ergab sich histologisch das Bild einer sogenannten lobulo-alveolären Entwicklung. Wurden aber Östrogene und Progesteron successive verabreicht, so stellt sich nur eine geringe lobulo-alveoläre Entwicklung ein. Weder eine Entwicklung des Gangsystems noch ein Wachstum der Alveolen konnte durch alleinige Verabreichung von Progesteron induziert werden. In der Zusammenfassung von Smith wird festgestellt, daß Östrogene sowohl die Entwicklung des Gangsystems stimulieren, als auch zumindest das Wachstum der

Alveolen beeinflussen. Dabei ist die Entwicklung abhängig von der Dosierung und der Länge der Behandlung. Dem Progesteron wird eine Potenzierung der Wirkung von Seiten der Östrogene zugeschrieben.

Dieses Ergebnis wird in einer Hinsicht von Lyons (1958) bestätigt, der bei hypophysekтомierten und ovariectomierten Ratten bei Verabreichung von Östrogenen überhaupt keinen mammogenen Effekt beobachten konnte.

In direktem Gegensatz zu diesen Ergebnissen steht die Arbeit von Bresciani, die zu der Fragestellung dieser Arbeit veranlaßte und deren Ergebnisse oben berichtet wurden. Dieser Tatbestand erschwert natürlich den Versuch, dieses oder jenes Hormon für das Wachstum eines bestimmten Drüsenabschnittes zu einem bestimmten Zeitpunkt verantwortlich zu machen.

Dieser Befund wurde allerdings bisher erst bei Mäusen erhoben, bei Ratten fehlte noch eine Bestätigung in dieser Hinsicht. Daschner (1966) glaubt daraus nur den Schluß ziehen zu dürfen, daß die Strukturen bezüglich ihrer Wachstumsintensität verschieden reguliert sind. Eine Zuordnung der einzelnen Hormone zu den entsprechenden Gewebsveränderungen scheint jedoch noch nicht möglich.

Diese Untersuchungen beschränkten sich im wesentlichen auf die Erforschung der Östrogen- und Progesteronwirkung. Es gibt jedoch eindeutige Ergebnisse, die darauf hinweisen, daß hier noch weitere Hormone in entscheidendem Maße im Spiel sind und bei der Beurteilung dieses Problems unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Aus Untersuchungen von van Rees (1961) weiß man, daß die sexuellen Steroidhormone im Sinne eines "feedback"-Mechanismus Einfluß auf die Hypophyse ausüben. Wurden Hypophysen von männlichen Ratten mit Östradiol vorbehandelt, so erfolgte in vitro eine größere Freisetzung von FSH im Vergleich zu Kontrolltieren. Bei Vorbehandlung mit Testosteron war die Freisetzung von FSH jedoch geringer. Die FSH-Sekretion wird also von Androgenen gebremst, indem sie die Fähigkeit, FSH freizusetzen, blockieren. Östrogene hingegen können die Freisetzung fördern, gleichzeitig aber auch hemmend auf die Produktion des FSH wirken.

Zeigen diese Versuche die Wechselbeziehungen der Drüsenorgane untereinander, so ist in diesem Zusammenhang die Entdeckung wichtiger, daß Östrogene die Produktion von Prolaktin im Hypophysenvorderlappen stimulieren können (Nicoll, 1962, Ramirez, 1964). Bei Implantation von Östrogenen im hypothalamisch-hypophysären Bereich beobachtet man bei weiblichen Ratten folgende Veränderungen, die auf die Sekretion von Prolaktin zurückgeführt werden konnte. Konstanter Diöstrus, lobulo-alveoläre Entwicklung der Mamma, Größenzunahme der Corpora lutea, Größenzunahme des Vorderlappens mit deutlichem Anstieg des deponierten Prolaktin. Daraus geht hervor, daß die Östrogene sowohl eine Freisetzung als auch eine Produktion des Prolaktin stimulieren können.

Diese Versuche führen zur Betrachtung der Hypophysenvorderlappenhormone.

Das Wachstum der Mamma wird im wesentlichen dem Einfluß des Prolaktin zugeschrieben (Meites, 1966). Prolaktin und STH können in Kombination eine volle lobulo-alveoläre Brustdrüsenentwicklung verursachen, ohne daß ovarielle Steroidhormone gegenwärtig sind (Meites). Wahrscheinlich spielen die ovariellen Hormone, also Östrogene und Progesteron, nur eine stimulierende Rolle für die Sekretion des Prolaktin und wohl auch des STH, ferner wirken sie sensibilisierend auf das Brustdrüsengewebe, so daß dieses auf das Prolaktin und das STH reagieren kann.

Umfassende Untersuchungen sind in diesem Zusammenhang von Lyons (1958) vorgenommen worden. Ein Gangwachstum konnte bei hypophysektomierten, ovariectomierten Ratten durch Verabreichung von STH und Östrogenen in physiologischen Dosen erreicht werden. Bei hypophysektomierten, ovariectomierten und adrenalectomierten Ratten ergaben STH, Östrogene und Desoxycorticosteronacetat auch ein Wachstum des Gangsystems. Bei alleiniger Injizierung von Östrogenen, Desoxycorticosteron, Prednisolon konnte kein mammogener Effekt erzielt werden. Zwar zeigte STH allein einen mammogenen Effekt, doch fehlte als Komponente Östrogen, zur Entwicklung eines normalen Gangsystems. Um ein lobulo-alveoläres Wachstum zu induzieren, waren folgende Kombinationen notwendig; entweder man verabreichte Östrogene, Progesteron und Prolaktin oder aber Östrogene, Progesteron, Prolaktin und STH.

Mit Hilfe einer anderen Methode konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Es wurde eine künstliche Mammogenese und Laktogenese bei hypophysektomierten und ovariectomierten Ratten hervorgerufen, indem Östrogene, Progesteron, STH, Prolaktin und Hydrocortison injiziert wurden. Nachdem die Brustdrüsen dieser Ratten homogenisiert waren, wurde eine Bestimmung der RNS, DNS, der alkalischen Phosphatase, der β -Glucuronidaseaktivität vorgenommen. Bei Vergleich der Werte dieser verschiedenen biochemischen Faktoren mit denen von Ratten, die eine natürliche Mammogenese und Laktogenese durchmachten, zeigte sich eine gute Übereinstimmung (Cole, 1962).

Aufgrund dieser tierexperimentellen Ergebnisse erscheint doch eine vorläufige Zusammenfassung mit einer gewissen Zuordnung der Hormone zu bestimmten Zellbereichen in der Brustdrüse möglich.

Ohne den Einfluß des Hypophysenvorderlappens ist eine Entwicklung der Brustdrüse nicht möglich, eine entscheidende Rolle spielt dabei das Prolaktin, das in einem Synergismus mit Östrogenen zum Wachstum des Gangsystems führt. Daraus darf wohl gefolgert werden, daß die Östrogene dem Gangsystem in ihrer Wirksamkeit zugeordnet werden können. Erst bei der kombinierten Injektion von Prolaktin, Östrogenen und Progesteron entwickelt sich ein lobulo-alveoläres System. Auch hier ist die Voraussetzung für diese Entwicklung die Gegenwart von Prolaktin. Auch Östrogene erscheinen notwendig, so daß dem Progesteron vielleicht eine sensibilisierende oder potenzierende Rolle zufällt.

Erst die kritische Beurteilung der bisher über die Brustdrüsenentwicklung beim weiblichen und männlichen Geschlecht bekannten Fakten berechtigt zu einer Aussage, inwieweit die tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind.

2. Die normale Brustdrüsenentwicklung beim Mädchen

Wäre ein gleichzeitiger Überblick morphologischer und hormonaler Veränderungen im Jugendalter möglich, so ließe sich vielleicht auch eher eine eindeutige Korrelation zwischen Erfolgsorgan und Hormon herstellen. Da das aber bisher auf Grund der bekannten Fakten nicht möglich ist, bleibt nur eine mosaikartige Betrachtung, die das spekulative Moment nicht ausschließt. Doch sollen auch in diesem Zusammenhang nur die wirklich bekannten Fakten beurteilt werden.

Bei der Betrachtung des histologischen Bildes der Brustdrüse bis zur Pubertät ergibt sich die Tatsache, daß in dieser Hinsicht zwischen Mädchen und Knaben kein Unterschied festzustellen ist. Das histologische Substrat eines 15-Jährigen zeigt das Bild einer jugendlich-virginellen Drüse eines Mädchens, das noch nicht menstruiert hat. (Dabelow, 1957). Man findet ein reichverzweigtes Gangsystem mit kolbenförmigen Enden ohne wirkliche Lappchenbildung vor.

Mit Einsetzen der Pubertät treten aber bei der weiblichen Brustdrüse Veränderungen auf, die cyclusbedingt sind und beim Knaben nicht mehr beobachtet werden können, (Geschickter, 1934). Diese Veränderungen teilen sich in eine regressive Phase und eine proliferative Phase. Die regressive Phase setzt etwa mit der Menstruation ein und dauert bis zum 7. - 8. Tag an. Das histologische Substrat zeigt eine Verminderung des Epithels der Lobuli, ein Kollabieren der Endtubuli und eine Flüssigkeitsresorption aus dem Gangsystem und dem ödematösen Bindegewebe. Dann folgt die proliferative Phase, die sich über die Ovulation bis hin zum Prämenstruum fortsetzt. Hier beobachtet man eine Ausdehnung des Gangsystems, eine Größenzunahme des Epithels in den terminalen Tubuli und eine ödematöse Schwellung des Bindegewebes.

Vergleicht man mit diesen morphologischen Veränderungen die Verschiebungen, die sich im hormonalen Bereich abspielen, so ergibt sich auch hier ein ähnliches Verhalten bei Mädchen und Knaben bis zur Pubertät. Allerdings setzt die Gonadotropinausscheidung bei Mädchen etwa zwei Jahre früher ein als bei Knaben, nämlich etwa mit neun Jahren. Die Menstruation tritt dann zwei Jahre später auf (Johnsen, 1959). Entscheidende Unterschiede bahnen sich etwa im 12. Lebensjahr an. Zu diesem Zeitpunkt steigt die Östrogenausscheidung bei Mädchen ganz erheblich an, während sie bei Knaben nur allmählich ansteigt, um bald auf einem gewissen Niveau stehenzubleiben (Tanner, 1962). Bewegt sich die Pregnandiolausscheidung bei Mädchen und Jungen bis zur Pubertät etwa in gleichen Größenordnungen, so konnte doch bei drei Mädchen, mit regelrechter Menstruation eine signifikante Erhöhung in der prämenstruellen Phase festgestellt werden (Bergstrand, 1957). Von den hormonalen cyclischen Veränderungen ist bekannt, daß die Östrogene in der Proliferationsphase einen ersten Gipfel zeigen, der nach leichtem Abfall in der Sekretionsphase noch einmal auftritt, um dann allmählich wieder abzufallen. Ist die Pregnandiolausscheidung in der Proliferationsphase minimal, so steigt sie mit der Ovulation rasch an, erreicht einen Gipfel wenige Tage nach der Ovulation und fällt dann wieder erheblich ab (Martius).

Betrachtet man die Ausscheidung der Androgenmetaboliten, Androsteron und Ätiocholanolon, so steigen diese bis zum Beginn der Pubertät parallel dem Körpergewicht an und zeigen auch im Vergleich der beiden Geschlechter keinen wesentlichen Unterschied. Dann tritt aber eine rasche Änderung in dem Sinne ein, daß die Androsteronausscheidung vom Kleinkindalter bis zum 16. Lebensjahr beim Mädchen um den Faktor 14, beim Jungen um den Faktor 21 und die Ätiocholanolonausscheidung beim Mädchen um den Faktor 18, beim Jungen um den Faktor 22 ansteigt (Knorr, 1965). Auch für die 17-OHCorticoidausscheidung und die 17-Ketosteroidausscheidung konnten bei den Jungen in der Pubertät höhere Werte ermittelt werden als bei den Mädchen (Knorr).

Leider fehlt in diesem Zusammenhang eine differenzierte Untersuchung über die Gonadotropinausscheidung. Es liegt keine Bestimmung über die Ausscheidung der einzelnen Komponenten vor. Aber gerade sie wären für diese Fragestellung besonders aufschlußreich.

3. Normale Brustdrüsenentwicklung beim Knaben

Wurde schon festgestellt, daß der Drüsenkörper beim Jungen im Pubertätsalter dem einer nicht menstruierenden Virgo entspricht, so konnte Graumann (1952) das Vorkommen von Alveolen allerdings in sehr wenigen Fällen beobachten. Die Entwicklung des männlichen Drüsenkörpers verharret in einer bestimmten Phase, da für eine Weiterentwicklung die notwendigen hormonalen Impulse fehlen (Graumann).

Der männlichen Drüse liegt also ein reines Gangwachstum zugrunde, daß in der Pubertät und im Senium auftritt. Diese Tatsache wird in Zusammenhang gebracht mit einer gesteigerten Androgenwirkung, die zu diesen Zeitpunkten einsetzt. Somit glaubt Graumann die Annahme bestätigen zu können, daß androgene Stoffe eine Proliferation des Gangsystems bewirken können. Ähnliche Beobachtungen wurden von Folley gemacht. Doch scheint diese Annahme sehr problematisch zu sein. Von besonderer Bedeutung ist jedoch die Tatsache, daß die männliche Drüse bis in das höchste Alter ein wachstumfähiges Organ bleibt (Graumann).

Beobachtungen von Sekretion männlicher Brustdrüsen scheinen diese Annahme zu bestätigen (Dabelow, 1957).

Eine Betrachtungsweise, die eine Korrelation zwischen hormonalen und morphologischen Veränderungen herzustellen sucht, muß sich natürlich bewußt sein, daß morphologische Veränderungen infolge von hormonalen Einflüssen nicht unmittelbar einsetzen, sondern das Ergebnis eines lang dauernden Prozesses sind. Diese Überlegung führt auch zu dem Schluß, daß erst eine Vielzahl von Längsschnittuntersuchungen eine solche Betrachtungsweise rechtfertigt. Dennoch können aufgrund der bisher bekannten Ergebnisse Feststellungen getroffen werden, die der Beachtung wert sind. Auffallend ist die Tatsache, daß die Gonadotropinausscheidung bei Mädchen früher einsetzt, daß die Östrogenausscheidung wesentlich höher liegt, die Androgenausscheidung hingegen bei den Jungen signifikant erhöht ist im Vergleich zu den Werten bei Mädchen. Außer Zweifel steht auch die Tatsache, daß die morphologischen Veränderungen mit diesen hormonalen Verschiebungen im zeitlichen Zusammenhang stehen.

Aus diesen Tatsachen werden teilweise weitgehende Schlüsse gezogen, die aber noch ausgesprochen hypothetischen Charakter haben. Die histologischen Veränderungen der Brustdrüse in der Proliferationsphase, Sekretionsphase und in der Schwangerschaft scheinen ein eindeutiger Hinweis dafür zu sein, daß die Östrogene das Gangwachstum und seine Verzweigung bedingen, während die Kombination von Östrogenen und Progesteron die Entwicklung der Alveolen verursachen. Dabei scheinen die Ovarialhormone im synergistischen Sinne mit den Vorderlappenhormonen zu wirken. Fünf Vorderlappenhormone zeigten u.a. einen mammogenen Effekt, doch nur das Prolaktin hatte ausschließlich diese Funktion. Es stimuliert die Sekretion von Progesteron und potenziert die Wirkung der Ovarialhormone auf die Alveolenbildung. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den tierexperimentellen Untersuchungen, so fallen gewisse Parallelen auf. Diesen Übereinstimmungen dürfte vielleicht doch ein gleicher Mechanismus zugrunde gelegt werden.

Nach diesen Betrachtungen der normalen Brustdrüsenentwicklung soll nochmals auf die Brustdrüsenanschwellungen beim männlichen Geschlecht eingegangen werden.

4. Die physiologische Brustdrüsenanschwellung beim Knaben

a) beim Neugeborenen

Eine physiologische Brustdrüsenanschwellung wird zum ersten Mal beim Neugeborenen beobachtet. Sie wird auf die Wirkung mütterlicher Östrogene zurückgeführt, die durch den intrauterinen Übertritt in den kindlichen Organismus gelangen (Catel, 1961, Hall, 1960). Auch das Prolaktin kann in diesem Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden (Hall). In einer weiteren Untersuchung stellte sich auch heraus, daß vom kindlichen Organismus Pregnan diol in Konzentrationen von 0.05 - 0,1 mg ausgeschieden wird (Nakajima, 1960).

Damit sind wieder alle Hormone im Spiel, denen ein Einfluß auf die Brustdrüsenentwicklung zugeschrieben wird, so daß sich aus dieser Tatsache kein Hinweis auf einen möglichen Wirkmechanismus ergibt.

Das histologische Bild der Pubertätsgynäkomastie wird ausführlich von Schnurbusch (1951) beschrieben. Auflockerung des Stützgerüsts, Verstärkung der Bindegewebssepten im benachbarten Fettgewebe, Ausbildung von funktionstüchtigem Mantelgewebe, Auftreten von Knospen verschiedener Grade und eine regelrechte Wechselbeziehung zwischen Bindegewebe und Drüsenepithel, die sog. Konkordanz nach Letterer wurden beobachtet. Zu Beginn der Pubertät ist ein gesteigertes Längenwachstum und eine zunehmende Verzweigung festzustellen. Diese Beobachtungen treffen unter Berücksichtigung erheblicher individueller Schwankungen auch für den histologischen Befund der Excisionen, die bei zwei Knaben der Untersuchungsserie dieser Arbeit durchgeführt wurden, zu.

Wie sind nun in diesen Rahmen die Ergebnisse der Hormonbestimmungen einzuordnen?

Da nach unseren Ergebnissen weder die Pregnanoliolausscheidung, noch die Androgenausscheidung erhöht war und sich auch die Östrogenausscheidung nach Jull in normalen Bereichen bewegt, darf mit einiger Sicherheit behauptet werden, daß diejenigen Hypothesen, die diesen Hormonen bei der Entstehung der Pubertätsgynäkomastie eine Bedeutung zuschreiben, zumindest infrage gestellt, wenn nicht gar als nicht zutreffend betrachtet werden müssen.

Danach induzieren die Androgene nicht das Wachstum des Gangsystems wie es von Graumann angenommen wurde, andererseits trifft auch nicht die Annahme zu, daß ein umgekehrtes Verhältnis von Androstendion zu Testosteron an dieser Entwicklung beteiligt sein könnte (Lindner, 1961). Die dem Verhältnis androgener Substanzen/östrogener Substanzen beigemessene Bedeutung scheint damit auch hinfällig zu sein (Jores, 1955). Daß es sich um eine plötzlich ansteigende Östrogensekretion der Leydigzellen, um eine Umwandlung von Ätiocholanolonvorläufern in Östrogene handeln soll, (Kuppersmann, 1963), erscheint auch durch die Ergebnisse von Jull widerlegt.

Dennoch stehen im Gegensatz zu Östrogenbestimmungen von Jull andere Beobachtungen. Bei Jungen mit einer Gynäkomastie konnte ein größerer Östrogeneffekt im Urocytogramm festgestellt werden, als bei einer Kontrollgruppe gleichen Alters. Deswegen wurde angenommen, daß es sich bei der Pubertätsgynäkomastie um einen Östrogeneffekt handelt (Collett-Solberg, 1965). In einem anderen Fall werden die Leydigzellen als Östrogenproduktionsstätten für die Gynäkomastie verantwortlich gemacht, weil auch die Sertolizellen z.B. beim Klinefelter-Syndrom infolge der tubulären Hyalinisierung nicht mehr funktionstüchtig sind (Sheldon, 1959). Noch interessanter ist die Untersuchung von drei Patienten mit einer familiären Gynäkomastie, von denen sich zwei im Alter von 12 und 16 Jahren befanden (Rosewater, 1965). Zusammenfassend wurde festgestellt, daß die Ausscheidung von Gonadotropinen gering oder überhaupt nicht vorhanden war, folglich die Brustdrüsenentwicklung nicht nur mit einer hohen oder niedrigen Ausscheidung von Gonadotropinen erklärt werden kann. Es wurde aber eine Erhöhung der Östriolausscheidung festgestellt, so daß eventuell die geringe Gonadotropinausscheidung auf eine Unterdrückung durch die erhöhte Östrogenausscheidung zurückgeführt werden kann.

Diese doch noch teilweise widersprüchlichen Ergebnisse unterstreichen vielleicht die Schwierigkeit, außerordentlich weite individuelle Schwankungsbereiche auf einen Nenner zu bringen. Bevor aber eine mögliche Hypothese der Pubertätsgynäkomastie aufgrund aller bisher bekannten Ergebnisse aufgestellt werden soll, bietet sich noch eine andere Möglichkeit, für dieses Problem Hinweise zu erhalten, indem man das Vorkommen der Gynäkomastie bei verschiedenen Krankheitsbildern betrachtet. Allerdings finden hierbei auch nur diejenigen Krankheitsbeschreibungen Berücksichtigung, bei denen Hormonbestimmungen vorgenommen wurden.

5. Pathologische Brustdrüenschwellung beim männlichen Geschlecht

Das Vorkommen der Gynäkomastie wird in vielen und verschiedenen Fällen beobachtet. Zunächst tritt es bei Mißbildungen der Testes auf beim Hypogonadismus, Klinefelter-Syndrom, Pseudohermaphroditismus, ferner bei Tumoren der Testes: beim Chorionepitheliom. In diesem Fall ist die Ausscheidung von Östrogenen und Choriongonadotropinen stark erhöht, wobei ungeklärt ist, ob die Gynäkomastie durch die Östrogenausscheidung des Tumors verursacht wird, oder ob die Choriongonadotropine die Leydigzellen zur Östrogenproduktion stimulieren (Hall, 1960).

Bei Endokriopathien der Nebenniere und der Schilddrüse wird auch eine Brustdrüenschwellung beobachtet. Ferner tritt sie bei nichtendokrinen Erkrankungen wie Leberaffektionen und nach Hungerzuständen auf. Auch als Folge von bestimmten therapeutischen Maßnahmen, wie der Östrogenbehandlung von Prostatakarzinomen und Digitalistherapie zeigte sich eine solche Brustdrüenschwellung. Sogar traumatische Paraplegien wurden von einem solchen Erscheinungsbild begleitet (Hall, 1960).

Bei einem Patienten mit einem Östrogen-produzierenden Chromatin-positiven Teratom der Testes stellte sich eine Gynäkomastie ein. Hormonbestimmungen vor der Operation ergaben einen beträchtlichen Anstieg der Östrogen-, Pregnandiol- und 17-Ketosteroidausscheidung auf gleichem Niveau, während Östrogene und 17-Ketosteroide wieder auf normale Werte abfielen. In diesem Fall wird angenommen, daß die Östrogene den Hauptfaktor für die Entwicklung einer Gynäkomastie darstellten. Trotz der hohen Pregnandiolausscheidung konnten allerdings im histologischen Substrat keine Alveolenbildungen nachgewiesen werden (Daly, 1963). Die Hormonbestimmungen bei zwei Patienten mit einem Interstitiellzelltumor der Testes zeigten auch eine Erhöhung der 17-Ketosteroide und Östrogene. Die Gonadotropinausscheidung erschien unauffällig (Ward, 1960). Das Klinefelter-Syndrom, das gerade in Hinsicht auf die Pubertätsgynäkomastie von wichtiger differentialdiagnostischer Bedeutung ist, zeichnet sich im wesentlichen durch eine erhöhte FSH-Ausscheidung aus, die wohl auf die primäre Hodeninsuffizienz zurückzuführen ist. Das histologische Präparat zeigte eine knotige Vermehrung der Leydigzellen und eine unterschiedliche Weitung, Verformung und Verödung der Tubuli (Overzier, 1959). Die Beobachtung der Funktionstüchtigkeit der Leydigzellen bei gleichzeitiger Verödung der Tubuli steht mit der Annahme von Sheldon im Zusammenhang, der diese Zellen für eine Östrogensekretion verantwortlich macht.

Beim AGS, das mit den Leitsymptomen einer Gynäkomastie, einem mäßigen Hypogonitalismus und einer gestörten Spermatogenese einhergeht, waren Östrogen- und Pregnandiolausscheidung erhöht (Hení, 1957). Larsson (1963) berichtet von zwei Fällen mit einer Thyreotoxikosis und einem Patienten mit einem malignen Adenom der Schilddrüse, die alle mit einer Gynäkomastie einhergingen. Durch die Behandlung der Thyreotoxikosis verschwand auch allmählich die Gynäkomastie, in dem anderen Fall wurde eine Excision vorgenommen. Es wird diskutiert, ob das Schilddrüsenhormon direkt oder indirekt in das Verhältnis Androgene/Östrogene eingreift. In der Gruppe von Gynäkomastien bei einer Reihenuntersuchung von

447 Autopsien wurden häufiger Prostatakarzinome, Lebercirrhosen, Diabetes mellitus, Nebennierenrindenhyperplasien und Anomalitäten der Schilddrüse und der Testes gefunden, als vergleichsweise in der Gruppe mit normaler Brustbildung. Zusammenfassend wird festgestellt, daß die Gynäkomastie bei endokrinen Störungen auftritt, die eine erhöhte Östrogen- und eine verminderte Androgenproduktion zeigen (Williams, 1963). Jull (1964) untersuchte die Östriol-Östron-Östradiol-Pregnandiol-Pregnantriol, 17-Ketosteroidausscheidung bei 11 normalen Männern und 15 Männern mit einer Gynäkomastie. Abnorm hohe Östrogenausscheidungen traten dabei nur in fünf der Fälle auf. Drei Patienten wiesen eine geringere Östrogenausscheidung auf als normal. Bei den verbleibenden sieben Patienten befand sich die Östrogenausscheidung im Normbereich. Von zwei Fällen mit einer ursprünglich abnorm hohen Östrogenausscheidung wird eine Regression der Gynäkomastie bei gleichzeitigem Östrogenabfall berichtet. In einem weiteren Fall trat eine Regression der Schwellung ein beim Anstieg der Östrogenausscheidung zum Normbereich von einem subnormalen Niveau ausgehend.

Vier Patienten mit einer dermatitis exfoliativa hatten eine Gynäkomastie, dabei zeigte die Östrogenausscheidung in ihren drei Komponenten einen erheblichen Anstieg (Shuster, 1962).

Auch bei allen Patienten, die mit einer genügend hohen Dosis von Östrogenen behandelt wurde, entwickelte sich eine Gynäkomastie (Hall). Verabreichte man das Follikelhormon, indem man es in alkoholischer Lösung in die männliche Brustwarze einmassierte, so konnte nach 14 - 22 Tagen eine Vergrößerung des Warzenhofes und eine Gynäkomastie festgestellt werden (Kuhnert, 1951).

Dieser kurze Überblick über Fälle mit einer Gynäkomastie, bei denen exakte Hormonbestimmungen vorgenommen wurden, läßt aufgrund der vielfältigen und verschiedenartigen Beobachtungen keine einheitliche Zusammenfassung zu. Einerseits fehlt es noch an genügend umfänglichen Hormonbestimmungen bei Krankheitsbildern, die mit einer Gynäkomastie einhergehen, so daß das Wissen um die jeweilige tatsächliche hormonale Situation viel zu lückenhaft ist, als daß belegbare Erklärungen abgegeben werden könnten. Andererseits können bei der Gynäkomastie so viele verschiedene Komponenten mit mammogenen Effekten beteiligt sein, daß vielleicht nur in jedem individuellen Fall geklärt werden kann, welche hormonale Komponente überwiegt oder in zu geringem Maße produziert wird.

Versucht man dennoch eine gewisse Einheitlichkeit in diese divergierenden Interpretationen zu bringen, so stellt man für den überwiegenden Teil der berichteten pathologischen Fälle fest, daß die Östrogenausscheidung erhöht war. Oft wurde gleichzeitig eine Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung beobachtet, nur in einem Fall konnte eine Pregnandiolhöhung festgestellt werden, ohne daß im histologischen Präparat eine Alveolenbildung zur Darstellung gelangte. Leider wurden bisher nur in ganz wenigen Fällen Gonadotropinbestimmungen vorgenommen. Sie sind sicher unerlässlich für die Erklärung dieses Phänomens.

Mit ziemlicher Sicherheit kann den Östrogenen ein mammogener Effekt zugeschrieben werden, der vielleicht sogar hauptsächlich beim Gangsystem wirksam wird. Doch ob die Östrogene die Sekretion eines Hypophysenvorderlappenhormons, wie es im Tierexperiment für das Prolaktin nachgewiesen ist, stimulieren, selber synergistisch mit diesem auf das Gangsystem der Milchdrüse einwirken oder das Gangsystem sensibilisieren, läßt sich aufgrund dieser Beobachtungen überhaupt nicht entscheiden. Die Pregnandiolausscheidung scheint bei diesen pathologischen Bildern überhaupt keine, oder nur eine sehr untergeordnete Rolle zu spielen, die aber wohl kaum die Entwicklung des Gangsystems betrifft.

6. Hypothesen zur Entstehung der Pubertätsgynäkomastie

Vom histologischen Gesichtspunkt, der die strukturellen Gegebenheiten oder Veränderungen meist über lange Zeit wirksamer hormonaler Einflüsse betrachtet, scheinen für das Phänomen der Gynäkomastie in der Pubertät folgende Punkte entscheidend wichtig zu sein:

1. die männliche Brustdrüse trägt in allen Lebensaltern in sich die Potenz einer völligen Ausreifung, die der weiblichen Brustdrüse entspricht (Graumann),
2. mit Beginn der Pubertät setzt bei allen männlichen Brustdrüsen eine Lumen- und Längenzunahme des Gangsystems ein (Graumann),
3. die Gewebsempfindlichkeit - oder -unempfindlichkeit auf hormonale Reize ist eine Tatsache, die von Individuum zu Individuum erheblich schwanken kann.

Gerade der letzte Gesichtspunkt gewinnt in diesem Zusammenhang besonderes Interesse. Denn diese Tatsache fordert für die Erklärung der Pubertätsgynäkomastie gar keine Erhöhung bestimmter Komponenten hormonaler Art. Da der Schwankungsbereich der Normalwerte in diesem Alter ohnehin recht groß ist, könnte sich bei scheinbar gleichen hormonalen Verhältnissen eben doch bei diesem oder jenem Individuum eine strukturelle Veränderung einstellen aufgrund einer größeren Empfindlichkeit seines Drüsengewebes für diese Hormone.

Bei dem Versuch bestimmten Hormonen diese geweblichen Veränderungen zuzuordnen, muß man sich bewußt sein, daß man mit der Hormonbestimmung meistens nur eine Augenblickssituation erfaßt, die natürlich einem längeren Prozeß leichter Veränderungen nicht Rechnung tragen kann. Deswegen wären für die Aufklärung dieses Phänomens Längsschnitt-Untersuchungen erforderlich, die das jeweils zeitlich korrelierende histologische Substrat mit berücksichtigen würden.

An hormonalen Untersuchungen dürfen folgende Phänomene als einigermaßen gesichert betrachtet werden:

1. bei tierexperimentellen Untersuchungen erfolgte die Entwicklung des Gangsystems nach Verabreichung von STH und Östrogenen. Das lobulo-alveoläre System konnte sich erst unter dem Einfluß von Prolaktin, Östrogenen und Progesteron oder STH, Prolaktin, Östrogenen und Progesteron entfalten (Lyons);
2. die Östrogene können die Produktion von Prolaktin im Hypophysenvorderlappen stimulieren (Nicoll, Ramirez);
3. die hormonalen Verhältnisse sind bei Mädchen und Jungen bis zur Pubertät gleich, ebenso die histologischen Strukturen des Brustdrüsengewebes;

4. mit dem Einsatz der Pubertät treten in beiden Geschlechtern erhebliche und divergierende hormonale Veränderungen auf;
5. Gonadotropine und Östrogene scheinen mit der Menarche das Wachstum des Gangsystems der Brustdrüse zu stimulieren. Erst durch die Produktion von Progesteron im corpus luteum bilden sich Alveolen aus. Brustdrüsenveränderungen während des Cyclus und zur Zeit der Schwangerschaft scheinen das zu belegen;
6. nach unseren Ergebnissen zeigten Androgen- und Pregnandiol-ausscheidung keine Erhöhung oder Erniedrigung bei Knaben mit einer Pubertätsgynäkomastie, nach Jull bewegte sich die Östrogenausscheidung im Normbereich;
7. exakte Untersuchungen über die Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormonen in der Pubertät liegen nicht vor.

In diesem Zusammenhang wurde von Labhart (1957) folgende Erklärung für die Entstehung der Pubertätsgynäkomastie angeboten. Die Hypophyse bildet zuerst das LH, das FSH ist zu dem Zeitpunkt noch nicht vorhanden. Dadurch wird das die Brustdrüsenentwicklung hemmende Inhibin nicht gebildet. Jull (1964) stimmt mit dieser Hypothese insofern überein, als er auch den Hormonen des Hypophysenvorderlappens eine überragende Bedeutung zuschreibt. Er kommt zu folgender Zusammenfassung:

1. im präpuberalen Stadium wird ein Minimum an Östrogenen produziert, aber es fehlen die Vorderlappenhormone;
2. zur Zeit der Pubertät ist die STH-Sekretion erhöht, zusammen mit den vorhandenen Östrogenen wird dadurch ein Wachstum des Gangsystems stimuliert;
3. im späteren Reifungsstadium steigt zwar die Östrogenproduktion an, erreicht aber nicht das Niveau, um die Sekretion von Prolaktin zu stimulieren, dadurch daß die STH-Produktion wieder abnimmt, setzt auch eine Regression der Brustdrüsenentwicklung ein.

Besonders die Hypothese von Jull ist stark an tierexperimentellen Ergebnissen orientiert. Doch wird in beiden Hypothesen nicht berücksichtigt, daß danach eigentlich bei allen Knaben eine Pubertätsgynäkomastie auftreten müßte. Festgestellt werden kann sie aber nur in 70 % der Fälle. Das bedeutet doch aber unter der Voraussetzung, daß die Hormonproduktion wie angegeben chronologisch abläuft, die unterschiedliche Reaktion nur durch das Erfolgsorgan zu erklären ist. Eine unterschiedliche Empfindlichkeit des Brustdrüsengewebes beim Knaben würde folglich bei gleichen hormonalen Veränderungen zu einem solchen Ergebnis führen und damit eine Erklärung für dieses Phänomen darstellen.

Zusammenfassend würde das bedeuten:

1. Das Brustdrüsengewebe zeigt eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf hormonale Reize,

2. dadurch erklärt sich das Zustandekommen der Pubertätsgynäkomastie, die bei 70% der Jugendlichen auftritt und auf folgende bei allen gleiche hormonale Reize zurückzuführen ist:
3. Die Östrogenproduktion ist in diesem Alter in geringem Maße vorhanden, bedingt synergistisch mit STH eine Stimulierung der ductus lactiferi und des Bindegewebes. Es ist also in entscheidendem Maße das Vorderlappenhormon beteiligt (Jull);
4. durch allmählichen Anstieg der Androgenproduktion wird die synergistische Wirkung der beiden Hormone gehemmt, so daß die männliche Brustdrüse auf einem bestimmten Entwicklungsstadium stehen bleibt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse ermittelte Bresciani durch eine DNS-Synthesebestimmung mit genauer Lokalisation im Brustdrüsengewebe, daß bei Verabreichung von Progesterongaben ein Anstieg der markierten Zellen mehr in den ductus lactiferi, als in den Alveolen erfolgte. Diese Beobachtung veranlaßte zur Bestimmung der Pregnandiolausscheidung bei Knaben mit einer Pubertätsgynäkomastie. Denn histologische Untersuchungen excidierten Brustdrüsenkörper bei Pubertätsgynäkomastien ergaben auch neben einer deutlichen Fibrosierung eine Lumenweite und Längenzunahme der ductus lactiferi.

Die Pregnandiolbestimmungen wurden nach der leicht modifizierten Methode nach Klopfer vorgenommen. Gleichzeitig wurde an Hand von insgesamt 10 Pregnandiolbestimmungen ein Vergleich zwischen dieser Methode und einer gaschromatographischen Methode, die eine Kombination aus der Methode nach Klopfer und Lipsett darstellt, gemacht. Dabei lagen die mit der Klopfermethode ermittelten Werte in jedem Falle höher. Die gaschromatographische Methode zeigte eine Empfindlichkeit, die um den Faktor 10 höher lag und zeichnete sich durch eine hohe Spezifität aus. Für die weiteren Bestimmungen wurde nach der Klopfermethode gearbeitet und die GC-Methode als Kontrolle der Spezifität betrachtet.

Für die Normalwertbestimmung der Pregnandiolausscheidung im Pubertätsalter ergab sich bei 20 Knaben im Alter von 11 - 14 Jahren ein mittlerer Wert von 0,5 mg/24 h. Im Vergleich dazu wurde die Pregnandiolausscheidung bei 6 Knaben mit einer ausgeprägten Pubertätsgynäkomastie bestimmt. Es ergaben sich Werte, die normal bis leicht erniedrigt waren. Auch Testosteron-, 17-Ketosteroid- und 17 OH-Steroidausscheidungen lagen im Normbereich. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte behauptet werden, daß alle diese Hormone offenbar keine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen einer Pubertätsgynäkomastie haben. Da nach anderen Untersuchungen auch die Östrogenwerte im Normbereich liegen, wurde diskutiert, ob die Beteiligung von Hypophysenvorderlappenhormonen und eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Erfolgsorgane auf hormonale Reize bei der Entstehung einer Pubertätsgynäkomastie eine Rolle spielen können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dozent Dr. D. Knorr für die Betreuung und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit, ferner auch für die Überlassung der Untersuchungsergebnisse der Testosteron-17-Ketosteroid- und 17-OH-Corticoidbestimmungen bei Knaben mit einer ausgeprägten Pubertätsgynäkomastie.

Für anregende Gespräche und kritische Hinweise, besonders in Hinsicht auf die tierexperimentellen Ergebnisse danke ich Herrn Professor Dr. M. Eder vom Pathologischen Institut (jetzt Pathologisches Institut, Köln).

Für die erste Einweisung in die Labortechniken danke ich ferner der MTA Frau Bliesch.

1. APOSTOLAKIS, M.
Gonadotropine .
Georg Thieme-Verlag 1965
2. BANG, H.O.
A simplified method for the quantitative determination of pregnandiol in urine.
J. Chromatogr. 14, 520 - 523 (1964)
3. BERGSTRAND, C.G. and GEMZELL, C.A.
Pregnanediol excretion in normal children and in children with various endocrine disorders, including congenital adrenal hyperplasia.
J. clin. Endocrin. 17, 870 (1957)
4. BRESCIANI, F.
Effect of ovarian hormones on duration of DNA synthesis in cells of the C3H mouse mammary gland.
Exper. Cell. Res. 38,13 (1965)
5. CATEL, W.
Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen die Kindern und Jugendlichen.
Georg Thieme-Verlag 1961
6. COLE, R.D.
Maintenance of the mammary gland in hypophysectomised oophorectomised rats by injection of prolaktin.
Endocrin. 71,395 (1962)
7. COLLET-SOLBERG, R. and GRUMBACH, M.
A simplified procedure for evaluating estrogenic effects and the sex chromatin pattern in exfoliated cells in urine: studies in premature thelarche and gynecomastia of adolescence.
J. Pediatrics 66, 883-90 (1965)
8. DABELOW, A.
Die männliche Brustdrüse in
Handbuch d. mikros. Anatomie d. Menschen 3,3, 409 (1957), Springer
9. DALY D. et al.
An oestrogen-secreting sex-chromatin-pos. teratoma of the testis, associated with gynecomastia
Brit. J. Surg. 50, 816-819 (1963)
10. DASCHNER, F.D.
Autoradiographische Untersuchungen über die Cyclusveränderungen, die Schwangerschaftshyperplasie und das Fibroadenom der Rattenbrustdrüse.
Dissertation aus d. Path. Institut d. Universität München, Prof. Büngeler

11. DONOVAN, B.T. and J.J. van der WERFF ten BOSCH
Physiology of puberty.
Edward Arnold (Publishers), London 1965
12. EBERLEIN, W.D. and BONGIOVANNI, M.
A paper chromatographic method for the measurement of pregnanediol in urine.
J. clin. Endocrin. 18,300 (1958)
13. FOLLEY, S.J.
Endocrine control of the mammary gland
Mammary development.
Brit. Med. Bull. 5,1100 (1947)
14. FOTHERBY, K.
Vitamines and Hormones.
Academic Press, Vol 22, 1964
15. GESCHICKTER
Ovarian hormones in relation to chronic cystic mastitis.
Ann. Surg. 100, 779 (1934)
16. GRAUMANN, A.
Mikroskopische Anatomie der männlichen Brustdrüse.
Z. Mikrosk. - anat. Forsch. 58, H3, 358-380, (1952)
17. GOLDFINE, M.M. and COHEN, S.L.
Glucuronidase hydrolysis for pregnanediol assays.
Endocrin. 52, 597 (1953)
18. GOLDZIEHER, J.W. and Nakamasie, Y.
A clinical method for the determination of urinary pregnanediol and pregnanetriol.
Acta endocrin. Vol. 41, 371-381 (1962)
19. HALDER, G.E.
Zur Bestimmung des Pregnandiols im Harn nach Kloppe, Michie und Brown.
Klin. Chem. 2. Jahrgang 1964
20. HALL, P.F. and ASTWOOD, E.B.
Gynecomastia
Clin. Endocrin. I, New York 1960, 468
21. HANC, Oldrich
Einführung in die Chemie und Biologie der Hormone
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1959

22. HENI, F.
Das andreno-genitale Syndrom beim männlichen Geschlecht
Klinik d. Gegenwart 4,251, (1957)
Urbanu. Schwarzenberg
23. JACOBSON, D.
Interaction of oestrogens and androgens on the mammary gland and growth of other tissue in hypophysectomised rats treated with insulin, cortison and thyroxine.
Acta endocrin. 41, 287-300 (1962)
24. JENSEN, R.
Improved procedure for quantitative determination of urinary pregnanediol.
Acta Endocrin. 28,37 (1958)
25. JOHNSON, S.G.
A clinical routine-method for the quantitative determination of Gonadotropines in 24 h urine-samples.
Acta endocrin. 31, 209 (1959)
26. JORES, A.
Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten
Hdb. d. Inneren Med. 4. Auflage
7/1 343 (1955), Springer
27. JULL, J.W. et al.
Hormone excretion studies of gynecomastia of puberty.
Brit. Med. J. 5412, 795-7 (1964)
Hormone excretion studies of males with gynecomastia.
Brit. Med. J. 5412, 797 - 9 (1964)
28. KAISER, R.
Chromatographie in der Gasphase
Hochschultaschenbücher, Bibliographisches Institut 1964
29. KEEFER, C.S.
Human ovulation
Little Brown and Comp, Boston 1965
30. KIRSCHNER, M.A. and LIPSETT, M.B.
Gas-Chromatography of steroids in biological fluids.
Ed. Lipsett, Plenum Press, New York 1965, p. 135

31. KLOPPER et al
A method for the determination of pregnane-
diol .
J. Endocrin, 12, 209 (1955)
Methods in Hormone research.
Ed by R. Dorfman Voll, 139, Academic Press,
New York (1962)
32. KNORR, D.
Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der
Ausscheidung einzelner chromatographisch
getrennter Steroide während des Kindes-
und Reifungsalters.
Fortschritte d. Pädologie, Springer (1965)
33. KUHNERT, J.
Die Wirkung hoher Dosen ärztlich verab-
reichten Follikelhormons auf die männliche
Brustdrüse und das endokrine System .
Frankf. Z. Path. 62, 373 (1951)
34. KUPPERMAN, H.
Gynecomastia in Human Endocrinology
Blackwell Scientific publications, Oxford
(1963)
35. LABHART, A.
Pubertätsgynäkomastie
Klinik d. Inneren Sekretion s. 45,
Springer (1957)
36. LARSSON, O.
SUNDBOM C.M.
ASTEDT, B.
Gynecomastia and diseases of the
thyroid
Acta endocrin, 44, 133-139 (1963)
37. LAWSON, W.
The diagnosis and treatment of endocrine
disorders in childhood and adolescence
Blackwell Scientific Publications, Oxford
(1957)
38. LINDNER
J. endocrin. 23, 139 (1961)
39. LINZELL, J.L.
Mammary gland growth
Physiol. Rev. 39, 534 (1959)
40. LIPP, G.
Eine neue Methode zur quantitativen
Bestimmung von Pregnandiol im Urin.
Acta endocrin. 33, 501-510, (1960)
41. LUBARSCH, O. und
HENKE, F.
Gynäkomastie in "Weibliche Geschlechts-
organe".
Handbuch d. Spez. Path., Anat. und
Histologie, J. Springer (1933)

42. LYONS, W.R. and LI, Ch.
The hormonal control of mammary growth and lactation.
Recent progress in Hormone Research, 14, 219, (1958)
43. MARTIN et al.
Method for the simultaneous determination of pregnanediol and pregnanetriol; estimation of urinary excretion in normal subjects and in the patients with adrenocortical disorders.
J. clin. Endocrin. 21, 923 (1961)
44. MARTIUS, H.
Lehrbuch der Geburtshilfe
Georg Thieme Verlag 1962
45. MEITES, J. and NICOLL, Ch.
Prolactin.
Annual Rev. of Physiol. 28, 57 (1966)
46. NAKAJIMA, T.
STAEMMLER, H.J.
LIPP, G.
Untersuchungen über die Pregnandiol-ausscheidung neugeborener Knaben.
Klin. Wochenschrift 38, 289 (1960)
47. NICOLL, Ch. and MEITES, J.
Estrogen stimulation of prolactin production by rat.
Endocrin. 70, 273 (1962)
48. NYDICK, M.
BUSTOS, J.
Gynecomastia in adolescent boys
J. Amer. Med. Ass. 178, 449 (1961)
49. OERTEL, G.W.
Chemische Bestimmungen von Steroiden im menschlichen Harn und Chemische Bestimmungen von steroiden im menschlichen Plasma.
Springer Verlag, 1964
50. OVERZIER, C.
Gynäkomastie
Klinik d. Gegenwart, 9, 122 (1959)
Klinefelter Syndrom
Klinik d. Gegenwart, 9, 116 (1959)
51. PISSOTT, L.F. and NANDI, S.
Experimental induction of mammagenesis and lactogenesis in the dwarf mouse.
Acta endocrin. 37, 161-175 (1961)

52. RAMIREZ, V.D. Induction of Prolactin secretion by implantation of estrogen into the hypothalamo-hypophyseal region of female rats.
Endocrin. 75, 206 (1964)
53. van REES Influence of steroid sex hormones on the FSH release by rat hypophyses in vitro.
Acta endocrin. 36, 485 (1961)
54. REICH, Th. Idee und Praxis der medizinischen Statistik
Huber-Verlag, Bern (1964)
55. ROSEWATER, S. Familial Gynecomastia
Ann. intern. Med. (Philadelphia) 63, 377-385 (1965)
56. SCHNEIDER, H.P.G. SZEREDAY, Z. Vorläufige Mitteilung über eine quantitative dünnschicht-chromatographische Bestimmungsmethode von Pregnandiol.
Klin. Wochenschrift 43. Jahrgang, 13,747/48 (1965)
57. SCHNURBUSCH Frankf. Z. Path. 62, 402 (1951)
58. SEITZ, L. Mammogenese in "Biologie und Pathologie des Weibes"
Urban u. Schwarzenberg, 1955
59. SHELDON, J. Initiation and maintenance of testicular function , Recent progress in the endocrinology of reproduction
Academic Press, 1959
60. SHUSTER, S. Gynecomastia and urinary estrogens in patients with generalized skin disease .
Lancet 2, 1358 (1962)
61. SMITH, C. Th. The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat.
Endocrin. 57, 33 (1955)
Action of estrogen and progesterone on mammary nucleic acids and enzymes in rats.
Endocrin. 65, 51 (1959)

62. SOMMERVILLE, J.F. und
GOUGH, N. Quantitative determination of small
amounts of pregnandiol in human urine.
J. endocrin. 5,247 (1948)
63. STARKA, G. und
MALIKOVA, J. Eine chromatographische Streuschichtmethode
für die Pregnan diolbestimmung im Harn.
Endokrinologie 43, 201-206 (1962)
64. STAUB, M. et al A simple method for the determination of
urinary pregnanediol and preganetriol by
glass fiber Paper chromatography.
J. clin. endocrin, and Metabol. 22,87 (1962)
65. TANNER, J.M. Wachstum und Reifung des Menschen.
Georg Thieme Verlag, 1962
66. TURNER, D.A.G. A method for pregnandioldetermination
Analyt. Biochem. 5,99 (1963)
67. HUIS in't VELD, L.G. Some data concerning the specificity of the
method of Kloppe for the determination of
5 pregnane 3 α ,20 -diol in the urine.
Acta endocrin. 31, 65 (1959)
68. VETTER, H. Radioisotopentechnik in der klinischen For-
schung und Diagnostik.
Urban und Schwarzenberg, 1960
69. WALDI, D. Einfach quantitative Schnellbestimmung von
Pregnan diol auf Dünnschichtplatten zum Früh-
schwangerschaftsnachweis und zur Überwachung
des Cyclus bei der Frau.
Klin. Wochenschrift 16, 827 - 830 (1962)
70. WARD, J. Gynecomastia
J. clin. Endocrin. 20, 1622-32 (1960)
71. WILLIAMS, M. Gynecomasty, its incidence, recognition
and characterization in 447 autopsy cases.
Am. J. Med. 34: 103-112 (Jan. 1963)

72. ZANDER, J. und
HENNING, H.D. Hormone und Intersexualität
in "Die Intersexualität"
Herausgeb. Overzier, S. 122
Georg Thieme Verlag (1961)
73. ZIMMERMANN, W. Chemische Bestimmungsmethoden von
Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten.
Springer 1955
74. ZONDEK, J. Die Krankheiten der endokrinen Drüsen
Verlag Schwabe u. Co. , Basel, 1953

VII. LEBENS LAUF

Am 20. Juni 1940 wurde ich als Sohn des Ehepaares Professor Dr. med. Werner Mohr und Erika, geborene Roth, in Hamburg geboren.

Vom 6. bis zum 13. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule, kam 1953 auf das altsprachliche Gymnasium Johanneum in Hamburg und bestand dort am 1. Februar 1960 meine Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1960 schrieb ich mich in der Universität von Tübingen für das Studium der Germanistik und Geschichte ein. Im Wintersemester 1960 / 61 begann ich mein Medizinstudium, legte nach zwei Semestern das Vorphysikum und nach weiteren vier Semestern das Physikum in Tübingen ab. Für die beiden ersten klinischen Semester schrieb ich mich in der Universität von Hamburg ein und studierte dann im Wintersemester 1964 / 65 an der Sorbonne in Paris. Seit dem Sommersemester 1965 studiere ich in München.

